



# Comment prendre en compte le risque génétique ?

## Chirurgie prophylactique mammaire et risque génétique : enjeux et conséquences

### *Breast prophylactic surgery and genetic risk*

**Mots-clés :** Cancer du sein – Mastectomie prophylactique – Prédilection génétique.

**Keywords:** *Breast cancer – Prophylactic mastectomy – Genetic predisposition.*

S. Giard-Lefèvre\* et le groupe de travail "Chirurgie prophylactique dans les prédispositions génétiques au cancer" de l'INCa (coordonnateur : J.-P. Lefranc)

### Conséquences positives : la réduction du risque de cancer

#### ***Patientes indemnes porteuses de mutation***

Trois types de mastectomie sont actuellement réalisés [1, 2] : la mastectomie totale, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (*skin sparing-mastectomy*), et la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (*nipple-sparing mastectomy*). Le but de ces trois techniques est de réaliser l'ablation du maximum de tissu glandulaire, sachant que l'origine embryologique du sein et les variations interindividuelles ne permettent pas de définir de limites anatomiques chirurgicales par rapport aux structures voisines qui assureraient l'exhaustivité de cette exérèse glandulaire.

#### **La mastectomie totale**

C'est l'ablation de la glande, avec une ellipse cutanée légèrement oblique remontant vers le creux axillaire, afin de faciliter la reconstruction en préservant au maximum la laxité du futur quadrant inféro-externe circonscrivant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), qui est emportée avec le reste de la glande. C'est la seule technique à réaliser en cas de mastectomie seule, afin d'éviter les surplus cutanés, qui

\* Département de sénologie, centre Oscar-Lambret, Lille.

gèneront l'appareillage prothétique et qui, de toute façon, ne seront pas utilisables pour une éventuelle reconstruction ultérieure, compte tenu des phénomènes de rétraction cicatricielle.

### **La mastectomie avec conservation de l'étui cutané**

La PAM est enlevée en monobloc avec le reste de la glande. L'étui cutané est ainsi préservé soit dans sa totalité, soit en le réduisant (incision elliptique péri-PAM ou incision en T inversé suivant un schéma de mammoplastie type Wise) lorsque le sein est très ptosé et/ou très large (pour limiter les risques vasculaires sur ce lambeau cutané "au hasard" et adapter l'étui au volume que l'on souhaite reconstruire).

### **La mastectomie avec conservation de la PAM**

Cette technique est aussi appelée "mastectomie sous-cutanée". Elle en diffère cependant par deux points : d'une part, la dissection par rapport à la peau se fait dans le plan dit "des crêtes de Duret" ; d'autre part, l'épaisseur de peau et de tissu sous-cutané laissé en place ne doit pas excéder 5 mm [3]. Ce plan de dissection est également celui de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané. La dissection en arrière de la PAM se fait dans le plan, laissant en place le moins de tissu glandulaire possible tout en préservant la vascularisation (épaisseur théorique de 5 mm). Ces prélèvements rétroPAM sont remis séparément du reste de la pièce pour une étude histologique ciblée, l'existence de lésions atypiques, voire malignes, faisant réviser a posteriori (pas d'examen extemporané) la conservation de la PAM ou du cône mammaire. Notons que la technique de conservation de la PAM ne peut être proposée que si la reconstruction associée peut remplacer volume pour volume le sein naturel (sans nécessité de réduction importante de l'étui cutané pour l'adapter au volume reconstruit).

Le geste chirurgical doit trouver un équilibre entre :

- la crainte de laisser du tissu glandulaire en place, susceptible de faire le lit d'un cancer ultérieur ;
- la crainte d'une exérèse trop poussée vers la peau, menaçant sa vascularisation et donc source de nécrose et de menace sur la reconstruction ;
- le souci du meilleur résultat esthétique et fonctionnel possible, lié à la qualité, à l'épaisseur et à l'étendue des tissus cutanés et sous-cutanés préservés.

### **Le risque d'une exérèse limitée**

Le risque résiduel de cancer après mastectomie bilatérale prophylactique est vraisemblablement très faible. Ce risque existe quel que soit le type de mastectomie réalisée, mais il ne semble pas dépendre (pour l'instant) du type de mastectomie choisie [4-6]. Il est cependant difficile d'affirmer actuellement l'absence de surrisque lié à la préservation cutanée et, surtout, lié à la préservation de la PAM compte tenu de la rareté de l'événement considéré – notamment cancer dans la PAM : 1 récidence

mamelonnaire pour 7 récurrences locales (RL) chez 575 patientes [7], aucune récurrence mamelonnaire sur 2 RL sur 124 mastectomies prophylactiques [6] –, du recul variable des études, de l'hétérogénéité des patientes incluses, mutées ou non, des techniques employées et de l'absence d'étude prospective comparative. L'hypothèse d'un sur-risque lié à la préservation de l'œuf cutané ou à la préservation de l'œuf cutané et de la PAM n'a pas été confirmée ni infirmée jusque-là.

### **L'avantage des conservations cutanées ou cutanées + PAM**

Elles donnent de meilleurs résultats esthétiques comparées aux mastectomies conventionnelles. De même, les mastectomies préservant la PAM donnent de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'œuf, tant du point de vue d'observateurs que des patientes elles-mêmes [6, 8], mais ce gain de meilleure image ne retentit pas sur le taux de satisfaction globale des patientes (peur du surrisque de cancer, taux de réinterventions plus important...), bien au contraire [9].

Le bénéfice fonctionnel de la conservation de la PAM (fonction érectile et sensibilité) a été peu étudié : 52 % (mais une RT localisée était associée à la conservation de la PAM) [10] à 75 % des patientes [8] déclaraient avoir conservé une sensibilité au moins partielle de leur PAM.

### **Inconvénient des conservations cutanées et de la PAM : la nécrose**

D'étendue variable, la nécrose complique 5 à 25 % de ces mastectomies [1, 11, 12]. Elle est majorée lorsque sont associés des résections de cicatrice antérieure, une incision complexe type Wise (26,5 % des nécroses) ou les facteurs habituels de risque vasculaire (tabac, diabète) [12].

La nécrose de la PAM survient dans 6 à 30 % des conservations [13-16] et serait totale dans la moitié des cas [17]. Les autres complications liées à la conservation de la PAM sont la décoloration (43 %), ainsi que les malpositions et distorsions [8].

### **Patientes mutées atteintes d'un cancer : la réduction du risque controlatéral**

Le risque de cancer controlatéral est souvent l'objet d'une inquiétude majeure chez la patiente qui a eu l'expérience d'un cancer du sein. Ce risque est élevé en présence d'une mutation *BRCA1/2* : selon les séries, il est évalué entre 10 et 31 % à 5 ans, entre 25 et 31 % à 10 ans en cas de mutation, alors qu'il est évalué entre 2 et 12 % à 5 ans et entre 4 et 8 % à 10 ans pour les cas sporadiques, soit un risque annuel de 2 à 3 % [18]. Cela correspond à un risque relatif de 4 à 6 si on prend un risque de base annuel de 0,5 %. Comme ce risque n'a pas tendance à diminuer avec le temps, il est d'autant plus significatif que le pronostic du premier cancer est favorable et que la femme est jeune.

Si l'augmentation du risque de cancer controlatéral est acquise en cas de mutation *BRCA*, le bénéfice éventuel de la chirurgie préventive ou d'un diagnostic précoce

n'est pas documenté. La plupart des études sont rétrospectives et, du fait de la petite taille de l'échantillon, ne considèrent pas le gène en cause (*BRCA1* ou *BRCA2*), qui n'est probablement pas indépendant du bénéfice du tamoxifène ou de la castration.

Le risque de récurrence locale dans le sein traité (qui peut influencer le choix de la prise en charge contralatérale) n'est pas très différent en cas de mutation *BRCA1/2* ou dans les formes sporadiques [18-20]. Le recul est cependant souvent limité à quelques années, la localisation de la récurrence (dans le même quadrant ou non) n'est souvent pas signifiée et l'influence des traitements systémiques, souvent non prise en compte, n'est sans doute pas négligeable [21]. Dans une petite série de femmes avec mutation ( $n = 22$ ), le risque est quasiment de 50 % à 12 ans et n'apparaît pas dans les premières années [22].

### **Les problèmes techniques de la chirurgie mammaire prophylactique chez les patientes déjà traitées pour cancer du sein**

Il n'existe actuellement aucune étude s'intéressant spécifiquement aux indications et problèmes techniques de la chirurgie mammaire (essentiellement sur le plan de la reconstruction) pour les femmes ayant déjà eu un traitement pour cancer du sein et chez lesquelles se pose le problème d'un geste prophylactique contralatéral, voire bilatéral. Le choix de la technique de reconstruction, si celle-ci est souhaitée par la patiente, va tenir compte de la situation différente des deux seins (sein déjà traité ou non) pour essayer d'obtenir un résultat aussi symétrique que possible alors que la situation de départ est différente.

Deux types de situations peuvent se présenter. Première situation : la patiente a déjà eu un traitement complet de cancer du sein et se trouve dans une situation de demande prophylactique unilatérale (si le traitement initial n'était pas conservateur ou si le choix se porte uniquement sur le sein indemne ou bilatéral). Le choix de la technique de conservation dépend bien sûr du contexte :

- traitement antérieur radioconservateur d'un côté que l'on ne souhaite pas modifier et MT prophylactique de l'autre, sachant alors que la technique de reconstruction devra être choisie pour donner un résultat morphologique aussi proche que possible du sein traité, car il est déconseillé de réaliser une symétrisation sur sein conservé irradié (risque de complications cicatricielles et glandulaires, techniques de plastie glandulaire difficiles à réaliser du fait de la mauvaise plasticité de la glande irradiée, risque de sein "pierreux" après les plasties, donc mauvais résultats esthétiques et douleurs) ;

- sein traité ayant déjà eu une reconstruction : la solution idéale est de proposer la même technique de reconstruction pour la chirurgie prophylactique contralatérale, sachant qu'elle n'est pas toujours souhaitée par la patiente, notamment quand la reconstruction initiale a été faite par lambeau musculo-cutané et que la patiente juge ce geste trop lourd en termes fonctionnels ;

- sein traité ayant eu une mastectomie totale avec ou sans irradiation, ou totalisation demandée également du côté du traitement radiochirurgical antérieur : les

choix techniques devront prendre en compte le manque de tissu cutané du côté déjà traité, ainsi que des résultats différents que pourrait donner une même technique de reconstruction sur un sein irradié d'un côté et indemne de l'autre.

La seconde situation est celle d'une patiente à contexte héréditaire chez laquelle un cancer du sein vient d'être découvert. Si celui-ci relève d'un traitement conservateur, il semble raisonnable de lui proposer une chirurgie conservatrice dans un premier temps, permettant ainsi d'obtenir les facteurs nécessaires aux traitements adjuvants et au pronostic (pertinence ou non du geste controlatéral selon l'importance du risque métastatique du cancer découvert). Une fois la chirurgie conservatrice réalisée et une fois obtenus les facteurs histologiques, se pose alors le problème d'intégrer la discussion du risque héréditaire. Dans l'idéal, la stratégie après chirurgie (en particulier le fait d'en rester à un traitement conservateur) devrait être décidée avant la réalisation de la radiothérapie. Le contexte anxigène du diagnostic récent de cancer et de sa prise en charge ainsi que les délais nécessaires pour préciser le risque génétique rendent cette solution idéale difficilement réalisable en pratique. Il s'agit d'une situation nouvelle dont les acteurs de la prise en charge doivent être avertis afin d'intégrer d'emblée le contexte héréditaire, voire génétique, avec ses possibles retombées sur le traitement local dès la première discussion stratégique de prise en charge.

Enfin, une revue récente [23] relevait qu'aucune étude ne s'intéressait particulièrement aux suites et à la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique chez les patientes ayant déjà eu un cancer du sein. Une seule étude [11] relevait des taux de complications comparables après reconstruction chez des patientes indemnes ou ayant eu un cancer avec un taux global de complications et effets secondaires de 50 %, dont 70 % avaient nécessité une réintervention. Cette étude relève un taux d'infections plus élevé (26 % versus 13 %) pour les complications précoces (infection, nécrose, saignement, luxation de prothèse) dans le groupe des patientes ayant déjà eu un cancer, alors que les taux étaient moindres pour les autres complications. Les taux de complications tardives (coque, luxation de prothèse, mauvais résultats esthétiques) sont comparables dans les deux groupes.

## **Conséquences négatives : vivre sans sein**

La majorité des mastectomies prophylactiques est associée à une reconstruction, le plus souvent immédiate et le plus souvent par implants prothétiques. La décision d'une reconstruction relève bien entendu du choix de la patiente, après exposé des différentes possibilités : reconstruction ou non, immédiate ou différée, techniques possibles, avantages et inconvénients des différentes situations.

### ***La reconstruction par implants prothétiques***

Cette technique consiste à mettre en place une prothèse située au moins en partie en position rétomusculaire (rétopectorale). Ces prothèses sont constituées d'une

enveloppe de silicone et d'un contenant pouvant être soit du sérum physiologique, soit un gel de silicone (préférée le plus souvent en reconstruction pour éviter les effets de plissement visibles des prothèses salines). Dans certains cas, la mise en place de cette prothèse préremplie est précédée de la mise en place d'une prothèse d'expansion, qui peut ensuite être gonflée progressivement par injection répétées transcutanées de sérum physiologique. Cette technique d'expansion sera proposée si le chirurgien estime que la qualité des tissus qui entoureront la prothèse ne permet pas d'avoir d'emblée le volume mammaire souhaité.

### **Avantages**

C'est la technique de reconstruction la plus simple, qui ne nécessite pas d'autre abord ni cicatrice que celui de la mastectomie et évite donc la morbidité propre des sites donneurs.

### **Inconvénients**

La présence de ces corps étrangers non sensibles, peu ou pas mobiles – notamment lors des changements de position –, nécessite un temps d'adaptation plus ou moins long. Ce type de reconstruction ne permet pas d'obtenir des seins de très grande taille et/ou très ptosés.

### **Effets secondaires et complications**

En période préopératoire précoce, les effets secondaires et les complications sont dominés par les douleurs, les hématomes, l'infection, la nécrose, la luxation de prothèse, et à plus long terme par la contracture capsulaire et la rupture. Ces complications surviennent dans les séries ne s'intéressant qu'aux mastectomies prophylactiques bilatérales [23-26] dans 30 à 66 % des cas, le chiffre le plus bas correspondant aux complications ayant nécessité une réintervention précoce ou tardive. L'équipe de la Mayo Clinique [24] insiste particulièrement sur la nécessité d'informer les patientes du risque de réintervention (52 % de leurs patientes opérées ayant eu au moins une réintervention, et 27 % au moins deux réinterventions). Le risque de perte définitive de prothèse par complications ne dépasse pas 5 %. Enfin, les dernières revues et études de cohorte [27, 28] ont confirmé l'absence de surrisque de maladie inflammatoire (connectivite, fibromyalgie) chez les porteuses de prothèse à gel de silicone.

### **La reconstruction par lambeaux musculo-cutanés**

Soixante-dix à 80 % des reconstructions sont effectuées par prothèse [24-26]. L'alternative est le recours aux techniques de lambeaux musculo-cutanés. Les lambeaux musculo-cutanés bilatéraux pédiculés (grand dorsal, TRAM) [29-31] sont peu étudiés dans la littérature, voire pas du tout si on ne s'intéresse qu'aux reconstructions dans le cadre des prophylaxies pour risque génétique. Les lambeaux musculo-cutanés les plus utilisés actuellement pour une chirurgie prophylactique bilatérale sont les

lambeaux libres (avec anastomoses microchirurgicales), permettant une épargne musculaire et limitant donc les séquelles du site donneur.

### **Avantages**

Ces lambeaux libres (DIEP, fessiers, Rubens...) donnent un résultat plus proche du sein naturel (volume, degré de ptose, consistance, mobilité, évolution à long terme, voire sensibilité), permettant le plus souvent d'éviter la mise en place d'un corps étranger prothétique avec ses inconvénients.

### **Inconvénients**

C'est une chirurgie lourde en moyens humains et matériels, nécessitant des équipes rompues à la microchirurgie, avec souvent le recours à deux équipes chirurgicales pour limiter le temps opératoire, qui reste long (7 à 10 heures en moyenne) [32-35].

Pour la patiente, il s'agit d'accepter un site cicatriciel supplémentaire. La morbidité spécifique est constituée par le risque de nécrose du lambeau, partielle dans 2 à 9 % des cas [33, 35-37] et totale dans moins de 1 % des cas [33, 36, 37]. La nécrose peut également survenir au niveau du site de prélèvement (4,2 % des sites abdominaux pour les DIEP) [35]. À plus long terme, la morbidité semble surtout celle du site de prélèvement : 0,7 à 6,6 % de hernies ou de déhiscences de la paroi abdominale (bulge) après DIEP [33, 35, 36, 38]. Sur une série de 1 195 lambeaux libres [39], le taux de complications est estimé à 27,9 %, avec 7,7 % de complications majeures et 3 % de complications jugées irréversibles dans une autre série [26] ; le taux de réinterventions pour complications varie entre 6 et 21 % [26, 35-37].

L'utilisation de ces lambeaux libres reste rare. Il s'agit cependant d'une option possible pour le choix d'une reconstruction bilatérale, qui doit être expliquée aux patientes avec ses avantages et ses inconvénients. Ce choix technique sera retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques. Si cette option intéresse la patiente, il faut savoir la référer, au moins pour avis, aux (rares) équipes spécialisées qui réalisent actuellement ce type de chirurgie.

## **Conséquences imprévisibles**

### ***Faut-il surveiller les patientes ayant eu une chirurgie prophylactique ?***

Les deux enjeux de cette surveillance sont d'une part, la détection de la survenue d'un cancer, et d'autre part, la détection des complications de la reconstruction. Compte tenu du faible risque de cancer ultérieur et de leur localisation essentiellement superficielle, compte tenu du choix prophylactique fait pour soulager les patientes de leur anxiété vis-à-vis du cancer, il ne semble pas utile de proposer plus qu'une surveillance clinique avec inspection et palpation des sites mammaires. Reste le problème des complications à long terme de la reconstruction : la seule complication ne relevant éventuellement pas d'un examen clinique pour sa détection est le risque de rupture

prothétique asymptomatique. La question essentielle est de savoir s'il existe actuellement un inconvénient à laisser en place une prothèse rompue sans retentissement clinique, y compris esthétique, et quelle serait le bénéfice pour la patiente à faire un dépistage présymptomatique par un bilan d'imagerie. Cette question n'est pas résolue actuellement.

### **Conséquences psychologiques**

Il est difficile d'établir les conséquences psychologiques de la chirurgie prophylactique mammaire chez les femmes à prédisposition génétique à partir de la littérature, les études mêlant plusieurs paramètres : raisons ayant entraîné le geste prophylactique, cas de femmes avec et sans antécédents de cancer, gestes chirurgicaux différents (uni- ou bilatéraux, avec ou sans reconstruction, reconstruction immédiate ou différée...), et souvent sans évaluation des caractéristiques psychosociales initiales des femmes, avec des effectifs faibles et des reculs souvent courts. Quoiqu'il en soit, les femmes se disent très majoritairement satisfaites de leur choix de chirurgie prophylactique (80 %) et de son résultat (60 %) [40, 41], leur qualité de vie semblant comparable aux femmes qui n'ont pas choisi ce geste [42]. Il faut cependant faire la part entre la satisfaction exprimée pour un choix devenu irréversible lorsque l'étude est faite et le ressenti des patientes au quotidien, particulièrement étudié dans l'étude hollandaise [40], où les femmes interrogées avaient un recul médian de 3 ans par rapport à la chirurgie :

- lourdeur du geste chirurgical : sur 40 % des femmes estimant avoir une complication périopératoire, un tiers ressentait une gêne au niveau du ou des seins reconstruits, et un quart estimait que la reconstruction entraînait une limitation dans l'activité quotidienne ;
- difficulté d'intégrer cette nouvelle anatomie : 97 % des femmes ont des perceptions sensibles altérées au niveau des seins reconstruits, et plus de la moitié d'entre elles n'arrive pas à reconnaître cette reconstruction comme leur sein propre ;
- enfin, retentissement sur la féminité (29 % d'altérations) et sur la sexualité (44 % de changements négatifs).

### **Conclusion**

---

La chirurgie prophylactique, comme d'ailleurs l'ensemble de la démarche vers la consultation génétique, est un choix strictement personnel relevant du libre arbitre de chacun. Nous, personnel médical, ne sommes là que pour répondre (et non susciter) à une demande d'information des patientes, en essayant d'éviter d'y mêler nos propres convictions et perceptions. Lorsque l'interrogation est celle d'une chirurgie prophylactique mammaire, nous devons bien sûr présenter la balance avantages (réduction du risque de cancer)/inconvénients, avec toutes les limites actuelles de nos connaissances. Présenter les risques ne se limite pas à informer sur les complications possibles de tel ou tel type de chirurgie ou de technique de reconstruction, mais



également à essayer de faire percevoir aux femmes que même si tout se passe sans complications ou sans inconvénient, elles n'auront plus de sein, mais une reconstruction (élément étranger) à laquelle elles devront s'adapter avec plus ou moins de difficulté, plus ou moins de temps, et qui ne sera plus jamais comme avant.

## Références bibliographiques

- [1] Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(3):891-909.
- [2] Garcia-Étienne CA, Borgen PI. Update on the indications for nipple-sparing mastectomy. *J Support Oncol* 2006;4(5):225-30.
- [3] Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):1037-44.
- [4] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340(2):77-84.
- [5] McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3938-43.
- [6] Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006;203(5):704-14.
- [7] Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(21):1633-7.
- [8] Gerber B, Krause A, Reimer T et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003;238(1):120-7.
- [9] Frost MH, Slezak JM, Tran NV et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7849-56.
- [10] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra-operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96(1):47-51.
- [11] Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3335-44.
- [12] Carlson GW. Skin6sparing mastectomy and immediate breast reconstruction by use of implants: an assessment of risk factors for complications and cancer control in 120 patients. *Plast Reconstr Surg* 2006;331-2.
- [13] Verheyden CN. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(6):1494-500.
- [14] Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139(2):148-50.
- [15] Mustonen P, Lepistö J, Papp A et al. The surgical and oncological safety of immediate breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(8):817-23.
- [16] Mori H, Umeda T, Osanai T et al. Esthetic evaluation of immediate breast reconstruction after nipple or skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer* 2005;12:299-303.
- [17] Komorowski AL, Zanini V, Regolo L et al. Necrotic complications after nipple and areola-sparing mastectomy. *World J Surg* 2006;30(8):1410-3.

- [18] Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007;43(2):238-57.
- [19] Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A et al. (for the Institut Curie Breast Cancer Study Group). Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41(15):2304-11.
- [20] Robson M, Svahn T, McCormick B et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 2005;103(1):44-51.
- [21] Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2437-43.
- [22] Haffty BG, Harrold E, Khan AJ et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002;359(9316):1471-7.
- [23] Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am* 2007;87(2):317-31.
- [24] Zion SM, Slezak JM, Sellers TA et al. Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. *Cancer* 2003;98:2152-60.
- [25] Contant CME, Menke-Pluijmers MBE, Seynaeve C et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) [?] or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:627-32.
- [26] Barton MB, West CN, Liu IA et al. Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;35:61-6.
- [27] Frysek JP, Holmich L, McLaughlin JK et al. A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among danish women with long-term cosmetic breast implantation. *Ann Epidemiol* 2007;17(5):374-9.
- [28] Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg* 2004;52(6):598-601.
- [29] Bajaj AK, Chevray PM, Chang DW. Comparison of donor-site complications and functional outcomes in free muscle-sparing TRAM flap and free DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(3):737-46.
- [30] Smith BK, Cohen BE, Biggs TM et al. Simultaneous bilateral breast reconstruction using latissimus dorsi myocutaneous flaps: a retrospective review of an institutional experience. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1174-81.
- [31] Delaporte T, Sinna R, Perol D et al. Reconstruction mammaire bilatérale par lambeau de grand dorsal autologue (série de 31 cas consecutifs). *Ann Chir Plast Esthet* 2006;51(6):482-93.
- [32] DellaCroce FJ, Sullivan SK. Application and refinement of the superior gluteal free flap for bilateral simultaneous breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(1):97-103.
- [33] Drazan L, Vesely J, Hyza P et al. Bilateral breast reconstruction with DIEP flaps: 4 years' experience. *J Plast Reconstr Aesthet* 2007.
- [34] Hamdi M, Blondeel P, Van Landuyt K et al. Bilateral autogenous breast reconstruction using perforator free flaps: a single center's experience. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(1):83-9.
- [35] Guerra AB, Metzinger SE, Bidros RS et al. Bilateral breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap: an experience with 280 flaps. *Ann Plast Surg* 2004;52(3):246-52.
- [36] Gill PS, Hunt JP, Guerra AB et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(4):1153-60.
- [37] Hofer SO, Damen TH, Mureau MA et al. A critical review of perioperative complications in 175 free deep inferior epigastric perforator flap breast reconstructions. *Ann Plast Surg* 2007;59(2):137-42.

- [38] Nahabedian MY, Momen B. Lower abdominal bulge after deep inferior epigastric perforator flap (DIEP) breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005;54(2):124-9.
- [39] Mehrara BJ, Santoro TD, Arciila E et al. Complications after microvascular breast reconstruction : experience with 1195 flaps. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(5):1100-9.
- [40] Bresser PJ, Seynave C, Van Good AR et al. Satisfaction with prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1675-82.
- [41] Geiger AM, Nekhlyudov L, Herrinton LJ et al. Quality of life after bilateral mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):686-94.
- [42] Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol* 2007;25(3):285-91.